схемах противохеликобактерной терапии производные нитроимидазола (метронидазол, тинидазол), маклолиды (кларитромицидин, азитромицин, рокситромицин), в-лактамы (амоксициллин), тетрациклины (тетрациклина гидрохлорид), нитрофураны (фуразолидон).

При разработке методов лечения и профилактики хеликобактериоза норок были использованы различные комбинации препаратов в различных дозировках и различных временных интервалах. Классический курс лечения животных должен быть индивидуален для каждого зверохозяйства, так как прежде всего нужно установить фон, на котором протекает заболевание. Не дает должного эффекта и несоблюдение схемы лечения. В 1991 году на Сахалине против хеликобактериоза норок применяли экспериментальную серию препарата «хеликобактерин», разработанного в ГНУ НИИПЗК им. В.А. Афанасьева. Препарат применяли как с лечебной, так и с профилактической целью (О.Б. Литвинов, А.Н. Семикрасова, 1995). Однако, следует расширить эти исследования, так как они являются предварительными. Хеликобактериоз норок – серьезная проблема и нуждается в целенаправленном и планомерном изучении эпизоотологии, клинических и патоморфологических проявлений, патогенеза, терапии и профилактики.

Литература

1. Домарадский И.В., Исаков В.А. Эпидемиол. и инфекционные болезнм. 1999. №5 с.14-19
2. Исаков В.А., Домарадский И.В. Хеликобактериоз. Медпрактика – М. 2003г. – 411с.
3. Кудрявцева Л.В., Щербаков П.Л., Иваникоа И.О., Говорун В.М. Пособие для врачей 2004г.
4. Кудрявцева Л. В., Несвижский Ю. В. Устойчивость H.pylori к метронидозолу, амоксициллину, кларитромицидину: опыт изучения российских штаммов: материалы првого международного симпозиума Российской группы по изучению H.pylori, 1998г. С.11-14
5. Кудрявцева Л.В., Исаков В.А. Материалы второго международного симпозиума «Лечение заболеваний, ассоциированных H.pylori – М., 1999г. – с.17-18
6. Литвинов О.Б, Семикрасова А.Н., Морозов Ю.Д. Хеликобактериоз. Ж.Кролиководство и звероводство 4 – 1995г. С.24
7. Семикрасова А.Н., Литвинов О.Б, Тихомирова О.И. Болезнь старая – возбудитель новый (хеликобактериоз) Ж.Кролиководство и звероводство 4 – 2007г. С.28
8. Род Helicobacter. В кн. Медицинская микробиология под ред. Покровского В.И, Позднеева О.К. 1998г. С.459-462
9. Домарадский И.В., Исаков В.А. Helicobacter pylori и его роль в патологии. Ж. Микробиология 2000 №4. Приложение с.113-117
10. Marshall B.I., Warren L.R., Unidetificd curved bacilli in the stomach of paticents with gastritis and paptic ulceration.hancet, 1984:1311 – 5
11. Morris A., Nicolson Q., Loud Q et al/. Seroepidemiology of Campylobacter pylori/ №7. med J. 1984. №99, 657-659
12. Fox J.Q., Orolet R., Higgins R et al. Helicobacter canis isolated from a dog liber with multitocae necrotizing hepatitis / J.Clin Microbiol 1996, 34. 2479-2482.

УДК: 619:618

А.З. Журавлева

(ГУ Санкт-Петербургская СББЖ)

ИММУНОТОКСИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ПРЕПАРАТА ЦИПРОВЕТ 10% ОРАЛЬНОГО

Ключевые слова: ципрофлоксацин, ципровет, клеточный иммунитет.

Введение

Ципрофлоксацин характеризуется широким спектром антимикробного действия и является наиболее активным (in vitro) среди применяющихся фторхинолонов.

Ципрофлоксацин в сравнении с другими фторхинолонами является одним из наиболее активных ингибиторов ДНК-гиразы: в опытах с E. coli ИД50 в отношении выделенного фермента составляет 0,13 мг/л. Топоизамераза II млекопитающих тимуса теленка в 1200 раз менее чувствительна.

Препарат проявляет бактерицидное действие на размножающиеся клетки, и том числе в условиях подавления клеткой синтеза белка и РНК, а также в отношении покоящихся клеток; характеризуется наиболее длительным постантибиотическим эффектом.

Ципрофлоксацин, как правило, хорошо переносится. Большинство побочных реакций, связанных с применением ципрофлоксацина, наблюдаются со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ),

Таблица 1

Изменение количества антителопродуцентов (АОК) в селезенке после введения препарата

Препарат	Доза, ДВ	ИС=О:К
Ципровет 10%	5 мг/кг	5,18±0,03*
Контроль ЭБ	2% - 0,5 мл	1,03±0,02

*достоверно по отношению к контролю Р<0,05

включая тошноту, рвоту, диарею, нарушение аппетита.

Согласно данным отечественных исследователей ципрофлоксацин во всем спектре терапевтических доз приводит к повышению синтеза всех типов иммуноглобулинов. Авторы рассматривают этот факт в качестве существенного дополнения к реализации антимикробного эффекта, с привлечением механизмов иммунитета на уровне макроорганизма.

Материалы и методы исследования

При определении иммунотоксических свойств 10% Ципровета пользовались «Руководством по экспериментальному (доклиническому) изучению фармакологических веществ» (2000).

Иммунотоксические свойства препарата Ципровет 10% изучены в 4 опытах на 100 мышах линии СВА массой 18-20 г.

О влиянии препарата на клеточный иммунитет судили по индукции гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ) и по изменению количества ауторозеткообразующих клеток (ауто-РОК) по методу Jondal M. et al. (1972), в качестве эритроцитарного маркера в этом тесте применяли 1,5%-ную взвесь аутологичных эритроцитов.

Влияние препарата на антителообразование изучали методом локального гемолиза и в реакции гемагглютинации при иммунизации мышей эритроцитами барана (ЭБ). Титры агглютининов определяли в микроварианте прямой реакции гемагглютинации, вычисляли супрессивный индекс (СИ).

Достоверность результатов исследований оценивали по критерию Стьюдента.

Результаты исследований

Опыт№1. Для определения АОК в селезенке мышам перорально вводили Ципровет 10% в терапевтической дозе 5 мг/кг массы животного по ДВ одновременно с внутрибрюшинной иммунизацией их эритроцитами барана (ЭБ) – 2% взвесь в объеме 0,5 мл/мышь. На 4-е сутки извлекли селезенки, получали лимфоциты и проводили исследование. Вокруг каждой антителообразующей клетки возникает зона гемолиза, которая видна на агаре в виде прозрачной точки. Увеличение числа продуцентов антител в селезенке мышей, которым введен препарат, свидетельствует о стимулирующем действии препарата на антителообразование, снижение их числа по сравнению с контролем (ЭБ) - об его угнетении. Индекс стимуляции (ИС) определяли как отношение числа АОК в опыте к числу АОК контроле (введение только ЭБ). ИС 1,5 и выше-стимулятор, ниже 0,7-иммунодепрессант. Результаты этого опыта представлены в таблице 1.

Судя по полученным данным, введение Ципровета 10% приводит к активизации трансформации В-лимфоцитов в АОК по сравнению с контролем, что выражалось в статистически достоверном увеличении количества АОК в селезенке. ИС увеличился в 5 раз, что говорит о стимулирующем воздействии препарата на антителогенез, т.е. 10% раствор Ципровета усиливает гуморальный иммунный ответ у животных. Увеличение содержания АОК предшественников В-лимфоцитов, связа-

Таблица 2

Титры гетерофильных агглютининов

Препарат	Доза, ДВ	Результаты реакции	
		7-й день	ИС=(О:К)
Ципровет 10%	5 мг/кг	5,5±0,3*	2,2
Контроль	ЭБ	1,5±0,7	-

Р<0,05

Таблица 3

Результаты реакции гиперчувствительности замедленного типа

Препарат	Доза, ДВ	ИС= $\frac{(О\text{-}К) \times 100\%}{К}$
Ципровет 10%	5 мг/кг	28,2±0,9*
Контроль	Только разрешающая доза ЭБ	8,8±2,9

*достоверно по отношению к контролю Р<0,05

но с активизацией функциональной активности Т-лимфоцитов.

Во втором опыте определяли изменение титров антител в сыворотке крови мышей при введении Ципровета 10%. Реакция основана на способности агглютининов, содержащихся в сыворотке крови иммунизированных ЭБ животных, «склеивать» ЭБ, используемые для иммунизации. Испытуемый препарат вводили перорально одновременно с внутрибрюшинной иммунизацией 2% взвесью ЭБ (индуктивная фаза иммунного ответа). Известно, что вещества, обладающие стимулирующим эффектом, вызывают увеличение концентрации антител по сравнению с контролем.

После введения препарата на 7-й день титры агглютининов в сыворотке крови мышей 1-й группы повысились до 5,5 (log2). У контрольных животных этот показатель был на уровне 2,5 (log2) . Результаты исследования представлены в таблице 2.

На основании результатов проведенных исследований можно заключить, что однократное применение Ципровета 10% сопровождается усилением иммунного ответа на тимусзависимый антиген (ЭБ). По-видимому, в данном случае отсутствует подавление Т-супрессорам активности В-лимфоцитов в отношении Т-зависимого антигена.

Гуморальная антителопродукция к тимус-зависимому антигену (ЭБ) обусловлена кооперативным взаимодействием В-лимфоцитов и Т-хелперной популяцией иммунокомпетентных клеток (Петров Р.В., Чередеев А.И. 1974).

Ципровет 10% оказывает стимулирующее воздействие на гуморальный иммунный ответ, что выражается повышением индекса стимуляции до 2,2.

Изучение действия иммуномодуляторов на клеточное звено иммунного ответа предполагает использование модельных систем, дающих представление о функциональной активности лимфоцитов Т-ряда. К таким тестам относится реакция гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ) и определение изменения количества аутозеткообразующих клеток, которые у мышей аналогичны Т-лимфоцитам.

Опыт №3. Одновременно с внутрижелудочным введением тестируемого препарата мышам внутрибрюшинно иммунизировали 2% взвесью ЭБ. На 5-е сутки вводили разрешающую дозу ЭБ - 10% взвесь в объеме 0,02 мл в подушечки правых лап, в коллатеральную лапу вводили 0,9% раствор NaCI. Через 24 часа определяли сдвиг ИС, который вычисляли по формуле:

$$\frac{\text{опыт-контр}}{\text{контр}} \times 100\%.$$

Установлено, что Ципровет 10% в терапевтической дозе вызывает индукцию ГЗТ у мышей, т.е. местную воспалительную реакцию, которая обусловлена инфильтрацией клетками воспалительного очага, а не сосудистой реакцией (Ройт И. 1991). У мышей это полиморфноядерные лейкоциты, мононуклеары, которые через несколько дней превращаются в тканевые макрофаги. Введение Ципровета 10% орального вызывало сдвиг ИС на 32,4%, что достоверно отличалось от показателей контрольных животных - 8,8%. Усиление РГЗТ под влиянием Ципровета 10% указывает на способность препарата стимулировать продукцию лимфокинов - медиаторов клеточного иммунитета. Интенсивность синтеза и секреции лимфоцитами факторов клеточного иммунитета соответствует степени выраженности воспалительной реакции в месте введения разрешающей дозы антигена (ЭБ) и характеризует активность популяции хелперных клеток, ответственных за проявление реакции гиперчувствительности замедленного типа.

SUMMARY

Ciprovet 10% causes a decrease in oral RGZT, which indicates the ability to stimulate production of lymphokines and enhances the activity of helper cells.